


ARYLACETAMIDE DERIVATIVE OR ITS SALT AND MEDICINE CONTAINING THE SAME

Patent Number: JP11193271
Publication date: 1999-07-21
Inventor(s): KAIHO TERUMITSU; OKADA TOMOKI; TAKAHASHI YOSHINORI; MIZUNO HIROYUKI; HONDA HARUYOSHI; SATO SUSUMU
Applicant(s):: SS PHARMACEUT CO LTD
Requested Patent:  JP11193271
Application Number: JP19980290576 19981013
Priority Number(s):
IPC Classification: C07D211/58 ; A61K31/00 ; A61K31/00 ; A61K31/445 ; C07D211/94
EC Classification:
Equivalents:

Abstract

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject new compound having excellent anticholine actions and calcium antagonism, controlling reflection bladder contraction, having safety, slight side effects such as thirst, etc., useful as a preventive and a therapeutic agent for urine accumulation disorder.

SOLUTION: This compound is an arylacetamide derivative (salt) of formula I (R<1> is an aromatic hydrocarbon or an aromatic heterocyclic group which may contain a substituent group; R<2> and R<3> are each a hydrocarbon or a heterocyclic group which may contain a substituent group; R<4> is H, a hydrocarbon or a heterocyclic group which may contain a substituent group; (n) is 0 or 1) such as N-(1-benzyl-4-piperidiny)-2-ethoxy-3-methyl-2-phenylbutanamide. The compound of formula I is obtained, for example, by firstly reacting an α -ketoester of formula II (R<5> is a lower alkyl) with a compound of the formula; R<2> -M to give a compound of formula III, hydrolyzing the compound to give a corresponding carboxylic acid derivative, further alkylating its hydroxyl group, condensing the resultant substance with a compound of formula IV and optionally oxidizing the resulting substance.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-193271

(43) 公開日 平成11年(1999)7月21日

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	F I	
C07D211/58		C07D211/58	
A61K 31/00	613	A61K 31/00	613
	643		643 D
31/445	605	31/445	605
C07D211/94		C07D211/94	
審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全17頁)			

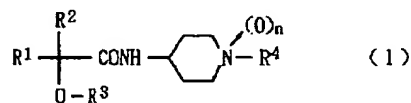
(21) 出願番号	特願平10-290576	(71) 出願人	000102496 エスエス製薬株式会社 東京都中央区日本橋浜町2丁目12番4号
(22) 出願日	平成10年(1998)10月13日	(72) 発明者	海宝 輝光 千葉県成田市中台1丁目1-2 5-205
(31) 優先権主張番号	特願平9-300352	(72) 発明者	岡田 知己 千葉県成田市美郷台3-7-8 ウィング山田202
(32) 優先日	平9(1997)10月31日	(72) 発明者	高橋 美紀 千葉県印旛郡富里町七栄306-94
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(72) 発明者	水野 博之 千葉県印旛郡富里町日吉台1丁目24-10
		(74) 代理人	弁理士 有賀 三幸 (外4名)
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 アリール酢酸アミド誘導体又はその塩及びこれを含有する医薬

(57) 【要約】

【解決手段】 次の一般式(1)

【化1】



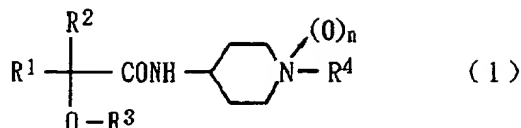
〔式中、 R^1 はアリール基等を示し、 R^2 及び R^3 は、アルキル基又はシクロアルキル基等を示し、 R^4 は、アラルキル基又はアルキル基等を示す〕で表わされるアリール酢酸アミド誘導体又はその塩。

【効果】 優れた抗コリン作用及びカルシウム拮抗作用を有し、しかも膀胱選択性が高いため蓄尿障害の予防・治療剤として有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(1)

【化1】



【式中、R¹ は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基又は芳香族複素環式基を示し、R² 及びR³ はそれぞれ置換基を有していてもよい炭化水素基又は複素環式基を示し、R⁴ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は複素環式基を示し、nは0又は1の数を示す】で表されるアリール酢酸アミド誘導体又はその塩。

【請求項2】 一般式(1)中、R¹ がハロゲン原子、ハロゲンC₁₋₆、アルキル基、C₁₋₆、アルキル基、C₁₋₆、アルコキシ基、アミノ基、ベンジルオキシ基、シアノ基、ベンゾイル基、C₁₋₆、アルカノイル基、カルバモイル基、カルボキシ基、カルボキシC₁₋₆、アルキル基、C₁₋₆、アルカノイルオキシ基、ニトロ基及びスルホンアミド基から選ばれる1~5の基が置換してもよいフェニル、ナフチル、チエニル、フラニル、イミダゾリル、ピリジル、ピラジル、ピリミジル、ピリダジル、キノリル、イソキノリル、キナゾリル、キノキサリル又はシンノリル基を示し；R² 及びR³ がそれぞれ水酸基、アミノ基若しくは置換アミノ基を有していてもよいC₁₋₆の直鎖、分岐鎖、環状若しくは環状直鎖アルキル基、C₁₋₆、アルケニル基、フェニルC₁₋₆、アルキル基、窒素含有飽和複素環式基又は芳香族複素環-C₁₋₆、アルキル基を示し；R⁴ が水素原子、C₁₋₆、アルキル基、又はハロゲン原子、ハロゲンC₁₋₆、アルキル基、C₁₋₆、アルキル基、C₁₋₆、アルコキシ基、アミノ基、ベンジルオキシ基、シアノ基、ベンゾイル基、C₁₋₆、アルカノイル基、カルバモイル基、カルボキシ基、カルボキシC₁₋₆、アルキル基、C₁₋₆、アルカノイルオキシ基、ニトロ基及びスルホンアミド基から選ばれる1~5の基が置換してもよいフェニル、ナフチル、チエニル、フラニル、イミダゾリル、ピリジル、ピラジル、ピリミジル、ピリダジル、キノリル、イソキノリル、キナゾリル、キノキサリル、シンノリル、フェニルC₁₋₆、アルキル、C₁₋₆、アルケニル若しくは芳香族複素環-C₁₋₆、アルキル基を示すものである請求項1記載のアリール酢酸アミド誘導体又はその塩。

【請求項3】 請求項1又は2記載のアリール酢酸アミド誘導体又はその塩を有効成分とする医薬。

【請求項4】 蓄尿障害の予防又は治療剤である請求項3記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は新規なアリール酢酸アミド誘導体又はその塩に関し、詳細には、抗コリン作用及びカルシウム拮抗作用を有し、神経性頻尿、神経因性膀胱、夜尿症、不安定膀胱、慢性膀胱炎等の疾患に起因する頻尿あるいは尿失禁などの蓄尿障害の予防、治療用の医薬として有用なアリール酢酸アミド誘導体及びその塩に関する。

【0002】

【従来の技術】神経性頻尿、神経因性膀胱、夜尿症、不安定膀胱、慢性膀胱炎に起因する頻尿あるいは尿失禁などの蓄尿障害を予防、治療するためには反射性膀胱収縮を抑制する薬物が有用である。従来、反射性膀胱収縮を抑制する薬物としては抗コリン作用を有する塩酸オキシブチニン、塩酸プロピペリン、バミカミド、トルテロジン及び特開平2-262548号、特開平6-92921号、特開平6-135958号、特開平7-258250号、特開平8-291141号、特開平9-71563号、WO93/16048号、WO95/06635号、WO96/33973号、WO97/13766号、WO97/45414号記載の化合物が報告されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、これら従来の化合物は、反射性膀胱収縮を抑制する効果が不十分か、又は十分であっても抗コリン作用に基づく副作用である口渴(唾液分泌抑制作用)が薬量で発現する。すなわち、主作用と副作用の分離が不十分であり、この点が臨床上問題となっている。従って、本発明の目的は、反射性膀胱収縮を抑制し、副作用である口渴(唾液分泌抑制作用)が弱い、すなわち、安全性が高く、蓄尿障害の予防及び治療用の医薬として有用な化合物を提供することにある。

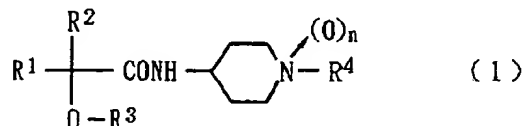
【0004】

【課題を解決するための手段】斯かる実状に鑑み本発明者は種々の化合物を合成しその作用を鋭意研究した結果、下記一般式(1)で表わされる新規なアリール酢酸アミド誘導体が優れた抗コリン作用及びカルシウム拮抗作用を有し、口渴等の副作用が少なく安全であり、蓄尿障害の予防及び治療剤として有用であることを見出し本発明を完成した。

【0005】すなわち本発明は、次の一般式(1)

【0006】

【化2】



【0007】【式中、R¹ は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基又は芳香族複素環式基を示し、R² 及

び R^1 はそれぞれ置換基を有していてもよい炭化水素基又は複素環式基を示し、 R^1 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は複素環式基を示し、 n は0又は1の数を示す]で表わされるアリール酢酸アミド誘導体を提供するものである。

【0008】また、本発明は、該アリール酢酸アミド誘導体(1)を有効成分とする医薬を提供するものである。

【0009】

【発明の実施の形態】本発明のアリール酢酸アミド誘導体10を表わす一般式(1)において、 R^1 で示される芳香族炭化水素基としては、フェニル基、ナフチル基等が挙げられ、このうちフェニル基が特に好ましい。また、芳香族複素環式基としては、ヘテロ原子として窒素原子、酸素原子及び/又は硫黄原子を含む単環又は縮合環式基が挙げられ、より具体的にはチエニル基、フラニル基、イミダゾリル基、ピリジル基、ピラジル基、ピリミジル基、ピリダジル基、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリル基、キノキサリル基及びシンノリル基等が挙げられる。

【0010】これら芳香族炭化水素基又は芳香族複素環式基に置換し得る基としては、例えばハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、ハロゲン C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、ベンジルオキシ基、シアノ基、ベンゾイル基、 C_{1-6} アルカノイル基、カルバモイル基、カルボキシ基、カルボキシ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルカノイルオキシ基、ニトロ基及びスルホンアミド基等が挙げられる。これら置換基の数は1~5個の範囲が好ましい。ここで C_{1-6} アルキル基、ハロゲン C_{1-6} アルキル基、カルボキシ C_{1-6} アルキル基における C_{1-6} アルキルとしては、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 i -ブチル、 sec -ブチル、 t -ブチル、 n -ペンチル、 i -ペンチル、 n -ヘキシル等が挙げられる。 C_{1-6} アルカノイル基及び C_{1-6} アルカノイルオキシ基における C_{1-6} アルカノイルとしてはホルミル、アセチル、プロピオニル、 n -ブチリル、 i -ブチリル、 n -バレリル、 i -バレリル、ピバリル等が挙げられる。また C_{1-6} アルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基等が挙げられる。ハロゲン原子としては、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

【0011】 R^1 及び R^2 で示される炭化水素基としては、飽和又は不飽和(芳香族を含む)の炭化水素基が挙げられ、このうち直鎖、分岐鎖若しくは環状のアルキル若しくはアルケニル基、アラルキル基等が好ましい。また、これらの基には水酸基、アミノ基、置換アミノ基又は芳香族複素環式基が置換していてもよい。 R^2 及び R^3 で示される置換基を有していてもよい炭化水素基としては、水酸基、アミノ基若しくは置換アミノ基を有していてもよい C_{1-6} の直鎖、分岐鎖、環状若しくは環状-

直鎖アルキル基、 C_{1-6} アルケニル基、フェニル C_{1-6} アルキル基、芳香族複素環- C_{1-6} アルキル基がより好ましい。ここで、水酸基、アミノ基若しくは置換アミノ基を有していてもよい C_{1-6} の直鎖又は分岐鎖のアルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、 n -プロピル基、 i -プロピル基、 n -ブチル基、 i -ブチル基、 sec -ブチル基、 t -ブチル基、 n -ペンチル基、 i -ペンチル基、 n -ヘキシル基、 i -ヘキシル基、 n -ヘブチル基、 i -ヘブチル基、 n -オクチル基、 i -オクチル基等が挙げられる。水酸基、アミノ基若しくは置換アミノ基を有していてもよいシクロアルキル基としては、炭素数2~8のものが好ましく、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘブチル基、シクロオクチル基等が挙げられる。また、 C_{1-6} アルケニル基としては、例えばビニル基、アリル基、イソプロペニル基、ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基等が挙げられる。フェニル C_{1-6} アルキル基としては、ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基等が挙げられる。芳香族複素環- C_{1-6} アルキル基における複素環及び C_{1-6} アルキルとしては R^1 で説明したものと同様なものが挙げられる。また、 R^2 及び R^3 で示される置換基において、置換アミノ基としては、例えば、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、環状アミノ基、アラルキルアミノ基等が挙げられ、具体的にはメチルアミノ基、エチルアミノ基、 n -プロピルアミノ基、 i -プロピルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジ- i -プロピルアミノ基、ピロリジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、モルホリノ基、ベンジルアミノ基、フェネチルアミノ基等が例示される。

【0012】 R^2 及び R^3 で示される複素環式基としては窒素含有飽和複素環式基が好ましく、例えばピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基等が挙げられる。

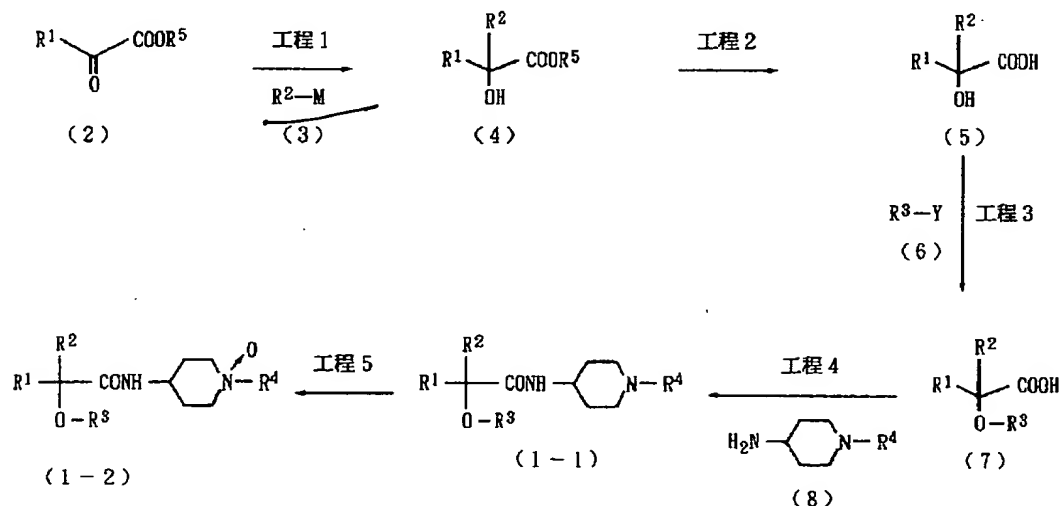
【0013】 R^1 で示される炭化水素基としては、飽和又は不飽和(芳香族を含む)の炭化水素基が挙げられ、例えば C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルケニル基、フェニル基、ナフチル基、フェニル C_{1-6} アルキル基等が挙げられる。ここで C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルケニルとしては、前記と同様のものが挙げられる。また、 R^1 で示される複素環式基としては、チエニル、フラニル、イミダゾリル、ピリジル、ピラジル、ピリミジル、ピリダジル、キノリル、イソキノリル、キナゾリル、キノキサリル、シンノリル基等が挙げられる。

【0014】これらの炭化水素基又は複素環式基に置換し得る基としてはハロゲン原子、ハロゲン C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、ベンジルオキシ基、シアノ基、ベンゾイル基、 C_{1-6} アルカノイル基、カルバモイル基、カルボキシ基、カルボキシ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルカノイルオキシ基、

ニトロ基及びスルホンアミド基から選ばれる1~5の基が挙げられる。これら置換基の具体例としては、前記R¹で説明したものと同様のものが挙げられる。また置換アルキル基については、上記芳香族複素環式基置換C₁₋₆アルキル基も挙げることができる。

【0015】一般式(1)中、R¹としては、ハロゲン原子、ハロゲノC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、アミノ基、ベンジルオキシ基、シアノ基、ベンゾイル基、C₁₋₆アルカノイル基、カルバモイル基、カルボキシ基、カルボキシC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルカノイルオキシ基、ニトロ基及びスルホンアミド基から選ばれる1~5の基が置換してもよいフェニル、ナフチル、チエニル、フラニル、イミダゾリル、ピリジル、ピラジル、ピリミジル、ピリダジル、キノリル、イソキノリル、キナゾリル、キノキサリル又はシンノリル基が好ましい。また、R²及びR³としては、それぞれ水酸基、アミノ基若しくは置換アミノ基を有していてもよいC₁₋₆の直鎖、分岐鎖、環状若しくは環状-直鎖アルキル基、C₁₋₆アルケニル基、フェニルC₁₋₆アルキル基、窒素含有飽和複素環式基又は芳香族複素環-C₁₋₆アルキル基が好ましい。また、R⁴としては、水素原子、C₁₋₆アルキル基、又はハロゲン原子、ハロゲノC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、アミノ基、ベンジルオキシ基、シアノ基、ベンゾイル基、C₁₋₆アルカノイル基、カルバモイル基、カルボキシ基、カルボキシC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルカノイルオキシ基、ニトロ基及びスルホンアミド基から選ばれる1~5の基が置換してもよいフェニル、ナフチル、チエニル、フラニル、イミダゾリル、ピリジル、ピラジル、ピリミジル、ピリダジル、キ

<製造法1>



【0020】〔式中、R¹~R⁴は前記と同じものを示し、R⁵は低級アルキル基を示し、Mはアルカリ金属又は

ノリル、イソキノリル、キナゾリル、キノキサリル、シンノリル、フェニルC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルケニル若しくは芳香族複素環-C₁₋₆アルキル基が好ましい。

【0016】さらに、本発明化合物(1)においては、R¹としては、アリール基が好ましく、特にフェニル基が好ましい。またR²及びR³としては、アルキル基及びシクロアルキル基が好ましく、特にメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基等の炭素数1~6のアルキル基；シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等の炭素数3~6のシクロアルキル基が好ましい。またR⁴としては、C₁₋₆アルキル基又はアラルキル基、特にベンジル基が好ましい。

【0017】本発明のアリール酢酸アミド誘導体(1)の塩としては、医薬として許容される塩であれば特に限定されず、例えば、ギ酸塩、酢酸塩、トリフロロ酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等の有機酸塩；塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩が挙げられる。また、アリール酢酸アミド誘導体(1)は不斉炭素有するため、立体異性体が存在するが、これらすべての異性体が発明に包含される。さらに、アリール酢酸アミド誘導体(1)は水和物に代表される溶媒和物として存在してもよい。

【0018】本発明のアリール酢酸アミド誘導体(1)は例えば下記製造法1~4のいずれかにより製造することができる。

【0019】

【化3】

はMgX(ここでXはハロゲン原子を示す)を示し、Yはハロゲン原子又は置換スルホンオキシ基を示す]

【0021】製造法1では、まず α -ケトエステル(2)に化合物(3)を反応させ(工程1)得られた化合物(4)を加水分解し、対応するカルボン酸誘導体(5)とする(工程2)。さらに、化合物(5)の水酸基を化合物(6)によりアルキル化を行い化合物(7)を得(工程3)、最後に化合物(8)と縮合させることにより本発明化合物(1-1)が得られる(工程4)。さらに、本発明化合物(1-1)を酸化すれば本発明化合物(1-2)を製造することができる(工程5)。以下、各工程に関し、詳細に説明する。

【0022】【工程1】出発原料である α -ケトエステル(2)は、市販の試薬を購入するか、あるいは公知の方法(例えば、Journal of Organic Chemistry 46 213 (1981), Synthetic Communication 11 943(1981)等に記載の方法)により製造することができる。また、化合物(3)は、 R^1-X (Xは前記と同じ意味)より公知の方法により製造できる。

【0023】工程1の反応は通常溶媒の存在下で行われ、使用される溶媒としては反応に影響を与えなければ特に限定されず、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、 n -ヘキサンなどが挙げられる。反応温度も特に限定されず、 -20°C ~加熱還流下で行えばよい。

【0024】【工程2】化合物(4)は、常法により塩基性条件下で加水分解すれば、化合物(5)とすることができる。使用する塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、カリウム t -ブトキシド等を挙げることができる。反応溶媒は、メタノール-水の混合溶媒、エタノール-水の混合溶媒、ジオキサン-水の混合溶媒等を使用し、反応温度は室温~還流温度で行い、反応時間

は1~12時間程度とすることが望ましい。

【0025】【工程3】化合物(5)を化合物(6)と反応させて化合物(7)を得ることができる。化合物(6)における基Yの適当な例としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、メシルオキシ基、トシルオキシ基などが挙げられ、このうち最も好適にはヨウ素である。この反応は、適当な溶媒中、塩基存在下で行われ、化合物(6)の種類によっては相間移動触媒を用いる。ここで

使用される溶媒としては、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、メタノール、エタノール、エトキシエタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル等を挙げることができる。また、用いる塩基としては、トリエチルアミン、 N , N -ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水素化ナトリウム、水素化カルシウム等が挙げられる。反応は室温ないし加熱攪拌下で行われる。

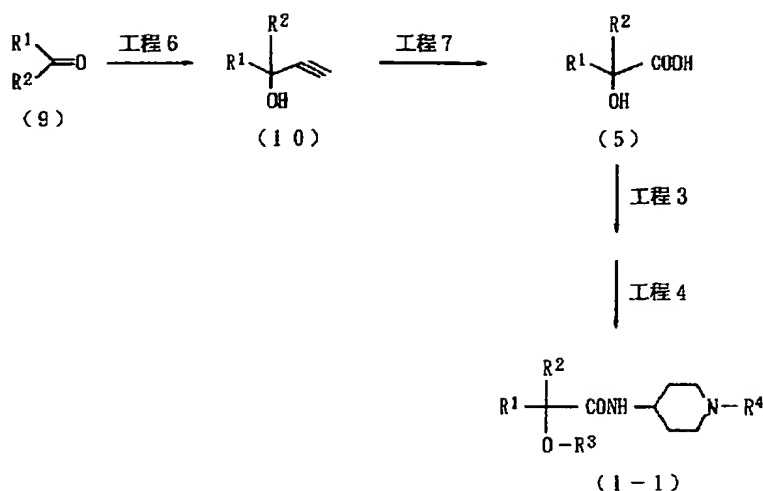
10 【0026】【工程4】化合物(7)を対応する酸クロライドに変換した後化合物(8)と反応させるか、あるいは化合物(7)と化合物(8)を適当な縮合剤の存在下反応させることにより、本発明化合物(1-1)を得ることができる。化合物(7)を対応する酸クロライドに変換する際に用いる試薬としては、オキザリルクロライド、チオニルクロライド等を挙げることができる。一方、適当な縮合剤としては、例えば、カルボニルジイミダゾール、1-ヒドロキシ-2(1H)-ピリドン、 N -ヒドロキシスクシンイミド、ジフェニルホスホリルアジド、 N , N -ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド・ハイドロクロライド等が挙げられ、縮合剤の種類によっては適当な塩基、例えば、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基の存在下で反応を行う。これらの反応に使用される溶媒としては、反応に影響を与えなければ特に限定されず、例えば、ベンゼン、トルエン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、クロロホルム、ジクロルメタン、 N , N -ジメチルホルムアミドなどが挙げられる。

30 【0027】【工程5】本発明化合物(1-1)を適当な酸化剤の存在下、反応させることにより本発明化合物(1-2)を製造することができる。ここで使用する酸化剤としては、過酸化水素-酢酸、 m -クロロ過安息香酸、無水過コハク酸、過安息香酸等を挙げることができる。

【0028】

【化4】

9
<製造法 2>



【0029】〔式中、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^4$ は前記と同じものを示す〕

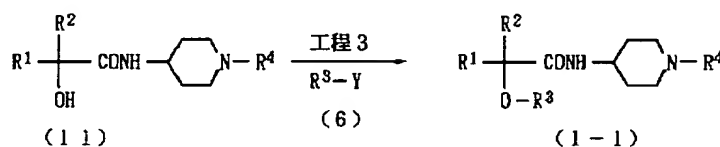
【0030】製造法 2 では、まず一般式 (9) で示される化合物をリチウムアセチリドと反応させ、化合物 (10) 20 とした後 (工程 6)、適当な酸化剤を用いて酸化反応を行い、化合物 (5) とする (工程 7)。得られた化合物 (5) は製造法 1 の工程 3 及び工程 4 に従い、本発明化合物 (1-1) を製造することができる。以下、工程 6 及び工程 7 に関し、詳細に説明する。

【0031】〔工程 6〕公知の方法 (例えば、Journal of Organic Chemistry 27 240 (1962) 記載の方法) に従い、リチウムアセチリド・エチレンジアミン錯体のジメチルスルホキシド溶液に一般式 (9) で示される化合物のジメチルスルホキシド溶液を加え、室温で 2 ~ 12 時間攪拌することにより、一般式 (10) で示される化合物を製造することができる。

【0032】〔工程 7〕公知の方法 (例えば、Journal of Organic Chemistry 27 240 (1962) 記載の方法) に従い、一般式 (10) で示される化合物に過マンガン酸カリウムの水溶液を加え、室温にて 1 ~ 6 時間反応させることにより一般式 (5) で示される化合物を製造することができる。

【0033】

〔化 5〕



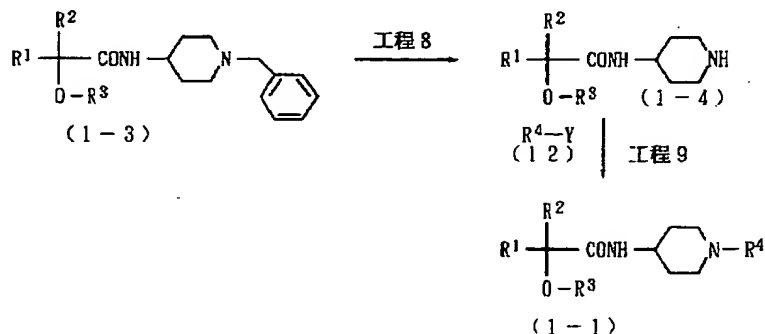
【0034】〔式中、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^4$ 及び Y は前記と同じものを示す。〕

【0035】製造法 3 では、一般式 (11) で示される化合物を製造法 1 の工程 3 に従い、本発明化合物 (1-1) を製造することができる。ここで、出発原料である

化合物 (11) は特開平 9 - 7 1 5 6 3 号記載の方法により合成することができる。

【0036】

〔化 6〕



【0037】〔式中、 R' 、 R'' 及び Y は前記と同じものを示す。〕

【0038】製造法4では、本発明化合物(1-1)の R' がベンジル基である本発明化合物(1-3)を接触還元反応により本発明化合物(1-4)とした後(工程8)、化合物(12)と反応させることにより本発明化合物(1-1)を製造することができる(工程9)。以下、各工程に関し詳細に説明する。

【0039】〔工程8〕本発明化合物(1-3)の接触還元を用いられる触媒の適当な例としては、例えば、パラジウム-炭素、パラジウム-黒、水酸化パラジウム-炭素などのパラジウム触媒、酸化白金、白金黒などの白金触媒、ラネーニッケルなどのニッケル触媒を挙げることができる。反応は通常、溶媒の存在下行われ、溶媒としては反応に影響を与えなければ特に限定されず、メタノール、エタノール、ジオキサン、ジメチルホルムアミドなどが用いられる。また、反応温度は特に限定されず、室温ないし加温下で行えばよい。

【0040】〔工程9〕本発明化合物(1-4)と化合物(12)の反応は通常、適当な塩基と溶媒の存在下行われる。使用される塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの無機塩基、トリエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基が挙げられる。使用される溶媒としては反応に影響を与えなければ特に限定されず、例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、ジオキサン-水などの混合溶媒、ジクロロメタン、クロロホルムなどの塩素系炭化水素類、メタノール、エタノールなどのアルコール類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、 N -メチル- α -ピロリドンなどのアミド類が挙げられる。反応温度も特に限定されず、室温ないし加熱還流下で行えばよい。

【0041】上記反応における目的化合物の単離・精製は、常法、例えば洗浄、抽出、蒸留、昇華、再結晶、クロマトグラフィ等により行うことができる。また、塩又は水和物への変換も常法に従って行うことができる。

【0042】本発明化合物(1)は、優れた抗コリン作用及びカルシウム拮抗作用を有し、反射性膀胱収縮を抑制し、副作用である口渇が弱く安全性が高い化合物であるため、神経性頻尿、神経因性膀胱、夜尿症、不安定膀胱、慢性膀胱炎等の疾患における頻尿症、尿失禁等の蓄尿障害の予防、治療剤として有用である。

【0043】本発明化合物をこのような医薬として用いる場合は、薬学的に許容される担体と混合し、非経口投与、経口投与又は外部投与に適した医薬組成物(医薬製剤)とすればよい。医薬製剤としては、例えば注射剤、吸入剤、シロップ剤若しくは乳剤等の液剤;錠剤、カプセル剤若しくは顆粒剤等の固定剤又は軟膏、坐剤等の外用剤等が挙げられる。また、これらの製剤には必要に応じて助剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、吸収促進剤又は界

面活性剤等の通常使用される添加剤が含まれてもよい。添加剤としては注射用蒸留水、リンゲル液、グルコース、蔗糖シロップ、ゼラチン、食用油、カカオ脂、ステアリン酸マグネシウム又はタルク等が挙げられる。

【0044】本発明化合物(1)を蓄尿障害の予防、治療剤として使用する場合の投与量は、投与方法、患者の年齢、体重により異なるが、成人患者に対し経口投与の場合一日当たり0.1~1000mgとすることが好ましい。なお、本発明化合物(1)は、ヒトに限らず、他の哺乳動物について獣医学的薬剤として利用することもできる。

【0045】

【実施例】次に、製造例、実施例、試験例を挙げ、本発明をさらに具体的に説明するが、これらは単に例示であり本発明を何ら制約するものではない。

【0046】製造例1

2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシフェニル酢酸エチル(化合物(4))の製造

シクロヘキシルブロミド66g、マグネシウム9g、無水エーテル240mlによりグリニヤ試薬を調製後、その溶液を氷冷下、フェニルグリオキシル酸エチル30gを無水エーテル100mlに溶解した液が穏やかに還流する程度に滴下した。滴下終了後、2時間加熱還流した後、水200mlを滴下、続いて10%硫酸水溶液200mlを滴下した。その後、エーテル層を分取し、水層をエーテルで抽出した。エーテル層を合わせ水洗、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、エーテルを減圧留去した。残渣を減圧蒸留(148-150℃/6.5mmHg)し、標題化合物を淡黄色油状物として23.5g(53.3%)得た。

【0047】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.08-2.24(11H, m), 1.28(3H, t), 3.73(1H, brs), 4.17-4.28(2H, m), 7.24-7.35(3H, m), 7.63-7.66(2H, m)

【0048】製造例2

2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシフェニル酢酸(化合物(5))の製造

2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシフェニル酢酸エチル(化合物(4))8.0gをメタノール150mlと1N水酸化ナトリウム水溶液60mlに溶解し、3時間加熱還流した。その後、溶媒を減圧留去し、希塩酸にて酸性とした後酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水洗、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧留去した。得られた残渣をヘキサン-エーテルより再結晶して、標題化合物を無色結晶として5.65g(80.3%)得た。

【0049】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.82-2.55(11H, m), 5.82(2H, brs), 7.23-7.82(5H, m)

【0050】製造例3

2-エトキシ-3-メチル-2-フェニルブタン酸(化合物(7))の製造

2-ヒドロキシ-3-メチル-2-フェニルブタン酸
(化合物(5)) 30.0gをジメチルスルホキシド250mlに溶解し、水酸化カリウムの粉末(85%) 60gを加えて1時間攪拌した後、氷冷下、ヨウ化エチル55mlを加えてさらに室温で3日間攪拌した。その後、水100mlを加えて80℃で6時間攪拌後、1N塩酸により酸性としてエーテル抽出した。エーテル層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧留去した。得られた残渣にヘキサン200mlを加えて一晩放置し析出した結晶を濾去した後、濾液を減圧留去し標題化合物を油状物として27.0g(78.7%)を得た。

【0051】¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.63-1.40(9H, m), 2.65(1H, q), 3.37(2H, q), 7.24-7.82(5H, m)

【0052】製造例4

1-シクロブチル-1-フェニル-2-プロピン-1-オール(化合物(10))の製造

リチウムアセチリド・エチレンジアミン錯体8.46gのジメチルスルホキシド溶液100mlにシクロブチルフェニルケトン9.20gのジメチルスルホキシド溶液30mlを加え、室温で4時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、エーテル抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)により精製を行い、標題化合物を黄色油状物として5.80g(68.8%)を得た。

【0053】¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.51-3.17(7H, m), 2.71(1H, s), 7.23-7.72(5H, m)

【0054】製造例5

2-シクロブチル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸(化合物(5))の製造

1-シクロブチル-1-フェニル-2-プロピン-1-オール(化合物(10)) 5.80gに水20mlを加え攪拌下、過マンガン酸カリウム14.0gの300ml水溶液を0℃で滴下し、さらに2時間激しく攪拌した。室温で亜硫酸ナトリウムを加え、沈殿をセライト濾過し、濾液をエーテル抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶を行い、標題化合物を無色プリズム晶として2.36g(36.8%)を得た。

【0055】¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.50-1.91(5H, m), 2.06-2.16(1H, m), 3.19-3.28(1H, m), 7.18-7.33(3H, m), 7.48-7.53(2H, m)

【0056】実施例1

N-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-2-エトキシ-3-メチル-2-フェニルブタンアミド(本発明化合物 化合物番号1)の製造

2-エトキシ-3-メチル-2-フェニルブタン酸(化合物(7)) 14gの無水ベンゼン溶液100mlに氷冷下、オキザリルクロライド15mlを加え、さらにジメチルホルムアミド1mlを加えた後、室温で4時間攪拌した

後、過剰のオキザリルクロライドを減圧留去した。その後、4-アミノ-1-ベンジル-ピペリジン34.3gのベンゼン溶液150mlを滴下し、室温で一晩攪拌した反応液に、1N水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性とした後、酢酸エチルで抽出を行い、有機層を飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムにより精製を行い、本発明化合物(化合物番号1)を無色油状物として23.0g(92.5%)を得た。データを表1に示す。

【0057】実施例2

実施例1と同様の操作を行い、本発明化合物(化合物番号2~15、17~23、25、26及び34)を製造した。

【0058】実施例3

1-ベンジル-4-[(2-エトキシ-3-メチル-2-フェニルブタノイル) アミノ] ピペリジン-1-オキシド(本発明化合物 化合物番号16)の製造

N-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-2-エトキシ-3-メチル-2-フェニルブタンアミド(本発明化合物 化合物番号1) 400mg(1.01mmol)をクロロホルム20mlに溶解し、70% m-クロロ過安息香酸271mg(1.1mmol)を加え、室温で3日間攪拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムにて精製し、本発明化合物(化合物番号16)を無色結晶として316mg(77%)を得た。

【0059】実施例4

実施例3と同様の操作を行い、本発明化合物(化合物番号42)を製造した。

【0060】実施例5

N-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-2-ブトキシ-3-メチル-2-フェニルブタンアミド(本発明化合物 化合物番号4)の製造

N-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-2-ヒドロキシ-3-メチル-2-フェニルブタンアミド(20.0g)のDMF溶液200mlに水素化ナトリウム9.0gを加え、室温で1時間攪拌した後、ヨウ化ブチル8.3ml、テトラ-n-ブチルアンモニウム アイオダイド1.8gのDMF溶液30mlを氷冷下で15分かけてゆっくり滴下した。2時間後、再びヨウ化ブチル8.3ml、テトラ-n-ブチルアンモニウム アイオダイド

1.8gのDMF溶液30mlを氷冷下で15分かけてゆっくり滴下し、そのまま室温で一晩攪拌した。反応液を氷水500mlに注ぎ込み、酢酸エチル300mlで2度抽出し、有機層を分取、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残渣にエーテル100mlとヘキサン100mlを加え、析出する原料を濾去した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムにて精製して、本発明化合物(化合物番号4)を無色油状物

として 6. 5 0 g (2 8. 2 %) 得た。

【 0 0 6 1 】 実施例 6

実施例 5 と同様の操作を行い、本発明化合物 (化合物番号 2 4 、 3 1 、 3 3 、 3 5 ~ 4 1 、 4 3 ~ 4 5 、 4 7 ~ 5 0) を製造した。

【 0 0 6 2 】 実施例 7

N - (4 - ピペリジニル) - 2 - ブトキシ - 3 - メチル - 2 - フェニルブタンアミド (本発明化合物 化合物番号 2 7) の製造

N - (1 - ベンジル - 4 - ピペリジニル) - 2 - ブトキシ - 3 - メチル - 2 - フェニルブタンアミド (本発明化合物 化合物番号 4) 4. 5 g (1 0. 6 mmol) のエタノール溶液 (6 0 ml) に水酸化パラジウム - カーボン 1. 2 g を加え、室温下 6 時間水素添加を行った。その後、触媒を濾取、濾液を減圧留去し、本発明化合物 (化合物番号 2 7) を無色油状物として定量的に得た。

【 0 0 6 3 】 実施例 8

N - { 1 - (4 - メトキシベンジル) - 4 - ピペリジニル } - 2 - ブトキシ - 3 - メチル - 2 - フェニルブタン

アミド (本発明化合物 化合物番号 2 9) の製造

N - (4 - ピペリジニル) - 2 - ブトキシ - 3 - メチル - 2 - フェニルブタンアミド (本発明化合物 化合物番号 2 7) 1. 6 7 g をジオキサン 2 5 ml 、水 2 5 ml の混合溶媒に溶かし、炭酸カリウム 0. 7 g 、 4 - メトキシベンジルクロライド 0. 8 g を加えて室温で 2 日間攪拌した。反応液に水 4 0 ml を加え、酢酸エチルで抽出後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、酢酸エチルを減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムにて精製し、本発明化合物 (化合物番号 2 9) を無色油状物として 0. 6 0 g (2 6. 4 %) 得た。

【 0 0 6 4 】 実施例 9

実施例 8 と同様の操作を行い、本発明化合物 (化合物番号 2 8 、 3 0 、 3 2 及び 4 6) を製造した。上記の実施例で得られた化合物の化学構造と融点及び NMR データを表 1 ~ 表 5 に示す。

【 0 0 6 5 】

【 表 1 】










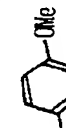


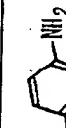





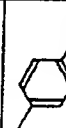


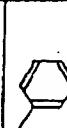
化合物 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	融点 (°C) 塩酸塩	¹ H-NMR (塩酸塩 DMSO-d ₆ , δ)
1			CH ₂ CH ₃		0	155-157	0.79(3H, d), 0.87(3H, d), 1.12(3H, t), 1.80-2.14(4H, m), 2.60-2.70(1H, m), 2.85-3.35(4H, m), 3.20(2H, q), 3.86(0.8H, br), 4.05(0.2H, br), 4.23(1.6H, d), 4.35(0.4H, d), 7.24-7.71(1H, m), 11.12(0.8H, br), 11.25(0.2H, br)
2			CH ₃		0	142-145	0.80(3H, d), 0.90(3H, d), 1.80-2.10(4H, m), 2.60-2.70(1H, m), 2.90-3.30(4H, m), 3.03(3H, s), 3.87(0.8H, br), 4.08(0.2H, br), 4.23(1.6H, d), 4.35(0.4H, d), 7.24-7.80(1H, m), 11.12(0.8H, br), 11.26(0.2H, br)
3			CH ₂ CH ₂ CH ₃		0	128-130	0.78-0.89(9H, m), 1.53(2H, q), 1.82-2.07(4H, m), 2.60-2.72(1H, m), 2.93-3.41(6H, m), 3.89(0.8H, br), 4.06(0.2H, br), 4.24(1.6H, d), 4.35(0.4H, d), 7.24-7.66(1H, m), 11.12(0.8H, br), 11.28(0.2H, br)
4			CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		0	97-99	0.78-0.88(9H, m), 1.29(2H, q), 1.46-1.54(2H, m), 1.82-2.08(4H, m), 2.61-2.69(1H, m), 2.93-3.40(6H, m), 3.89(0.8H, br), 4.07(0.2H, br), 4.24(1.6H, d), 4.35(0.4H, d), 7.25-7.66(1H, m), 11.13(0.8H, br), 11.30(0.2H, br)
5			CH ₃		0	205-208	1.35-2.10(13H, m), 2.88(1H, t), 2.90-3.35(3H, m), 3.03(3H, s), 3.85(0.8H, br), 4.06(0.2H, br), 4.23(1.6H, d), 4.35(0.4H, d), 7.25-7.46(8H, m), 7.65(2H, s), 7.79(0.2H, d), 7.89(0.8H, d), 10.98(0.8H, br), 11.13(0.2H, br)
6			CH ₂ CH ₃		0	153-156	1.10(3H, t), 1.27-2.08(13H, m), 2.86(1H, t), 2.90-3.37(3H, m), 3.85(0.8H, br), 4.04(0.2H, br), 4.23(1.6H, d), 4.36(0.4H, d), 7.24-7.70(1H, m), 11.13(0.8H, br), 11.27(0.2H, br)
7			CH ₂ CH ₂ CH ₃		0	104-106	0.82(3H, t), 1.28-2.12(15H, m), 2.87(1H, t), 2.90-3.35(5H, m), 3.86(0.8H, br), 4.04(0.2H, br), 4.23(1.6H, d), 4.35(0.4H, d), 7.24-7.65(1H, m), 11.07(0.8H, br), 11.23(0.2H, br)
8			CH ₃		0	175-177	0.76-2.26(15H, m), 3.00(3H, s), 3.01-3.03(2H, m), 3.20-3.40(2H, m), 3.80-3.90(0.8H, m), 4.02-4.10(0.2H, m), 4.22(1.6H, d), 4.34(0.4H, d), 7.24-7.85(1H, m), 11.02(0.8H, br), 11.17(0.2H, br)
9			CH ₂ CH ₃		0	174-176	0.70-0.95(3H, m), 1.11(3H, t), 1.21-2.26(12H, m), 2.90-3.05(2H, m), 3.16-3.20(2H, m), 3.22-3.39(2H, m), 3.80-3.90(0.8H, m), 4.02-4.10(0.2H, m), 4.23(1.6H, d), 4.36(0.4H, d), 7.23-7.62(1H, m), 10.88(0.8H, br), 11.05(0.2H, br)
















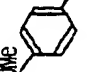
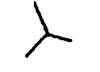
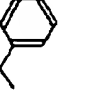



【0066】

【表2】

化合物 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	融点 (°C) 塩酸塩	¹ H-NMR (塩酸塩 DMSO-d ₆ δ)
10			CH ₂ CH ₂ CH ₃		0	139-141	0.71-0.76 (1H, m), 0.83 (3H, t), 0.84-0.94 (2H, m), 1.09-2.27 (2H, m), 3.02-3.16 (4H, m), 3.20-3.41 (4H, m), 3.80-3.90 (0.8H, m), 4.02-4.10 (0.2H, m), 4.23 (1.6H, d), 4.36 (0.4H, d), 7.26-7.61 (11H, m), 10.71 (0.8H, br), 10.92 (0.2H, br)
11			CH ₂ CH ₃		0	92-95 (フマル酸塩)	0.24-0.29 (1H, m), 0.53-0.62 (3H, m), 1.14 (3H, t), 1.42-1.70 (5H, m), 2.08-2.17 (2H, m), 2.73-2.82 (2H, m), 3.25-3.42 (2H, m), 3.52 (2H, s), 3.50-3.68 (1H, m), 6.61 (2H, s), 7.23-7.40 (9H, m), 7.44-7.47 (2H, m) (Fumarate)
12			CH ₂ CH ₂ CH ₃		0	124-127 (フマル酸塩)	0.24-0.30 (1H, m), 0.50-0.64 (3H, m), 0.87 (3H, t), 1.43-1.77 (7H, m), 2.02-2.27 (2H, m), 2.75-2.85 (2H, m), 3.22-3.33 (2H, m), 3.59 (2H, s), 3.52-3.70 (1H, m), 6.62 (2H, s), 7.24-7.35 (9H, m), 7.45 (2H, d) (Fumarate)
13			CH ₂ CH ₃		0	142-145 (フマル酸塩)	1.11 (3H, t), 1.48-2.04 (9H, m), 2.15-2.26 (3H, m), 2.77-2.88 (2H, m), 3.12-3.29 (3H, m), 3.58 (2H, s), 3.63-3.79 (1H, m), 6.61 (2H, s), 7.24-7.40 (10H, m), 7.39 (1H, d) (Fumarate)
14			CH ₂ CH ₂ CH ₃		0	123-126 (フマル酸塩)	0.85 (3H, t), 1.46-2.06 (11H, m), 2.13-2.29 (3H, m), 2.70-2.84 (2H, m), 3.02-3.23 (3H, m), 3.52 (2H, s), 3.62-3.80 (1H, m), 6.61 (2H, s), 7.23-7.35 (11H, m) (Fumarate)
15			CH ₂ CH ₃	CH ₃	0	60-62 (フマル酸塩)	0.80 (3H, d), 0.89 (3H, d), 1.12 (3H, t), 1.63-1.84 (4H, m), 2.41 (3H, s), 2.45-2.55 (2H, m), 2.58-2.69 (1H, m), 2.95-3.10 (2H, m), 3.17-3.27 (2H, m), 3.69-3.84 (1H, m), 6.55 (2H, s), 7.24-7.50 (5H, m) (Fumarate)
16			CH ₂ CH ₃		1	180-182 (フリ-体)	0.79 (3H, d), 0.89 (3H, d), 1.11 (3H, t), 1.58-1.69 (2H, m), 2.20-2.30 (2H, m), 2.60-2.67 (1H, m), 3.05-3.15 (2H, m), 3.15-3.25 (2H, m), 3.30-3.45 (2H, m), 3.75-3.90 (1H, m), 4.48 (2H, s), 7.24-7.60 (11H, m) (Free)
17			CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		0	145-147	0.70-1.10 (3H, m), 0.82 (3H, t), 1.20-1.32 (4H, m), 1.45-1.69 (6H, m), 1.80-2.15 (5H, m), 2.25 (1H, t), 2.90-3.40 (6H, m), 3.89 (0.8H, br), 4.06 (0.2H, br), 4.23 (1.6H, d), 4.36 (0.4H, d), 7.24-7.50 (9H, m), 7.65 (2H, d), 11.11 (0.8H, br), 11.30 (0.2H, br)






















化合物 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	融点 (°C) 増酸塩	¹ H-NMR (増酸塩 DMSO-d ₆ δ)
18			CH ₂ Cl ₃	CH ₃	0	178-181 (3/2 フマル酸塩)	0.74-0.96(3H, m), 1.11(3H, t), 1.18-1.26(2H, m), 1.55-1.95(8H, m), 2.20-2.26(1H, m), 2.46(3H, s), 2.57-2.62(2H, m), 3.05-3.16(2H, m), 3.17-3.20(2H, m), 3.90(1H, m), 6.57(3H, s), 7.24-7.40(5H, m), 7.48(1H, d) (Fumarate)
19			CH ₂ Cl ₂ OH		0	100-102 (フマル酸塩)	0.84-1.35(6H, m), 1.50-1.84(7H, m), 2.01-2.22(4H, m), 2.81-2.92(2H, m), 2.98-3.05(2H, m), 3.43-3.58(2H, m), 3.56(2H, s), 3.72(1H, br), 6.62(2H, s), 7.23-7.36(8H, m), 7.47(2H, d), 8.10(1H, d) (Fumarate)
20			Cl ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂		0	161-162 (2 フマル酸塩)	0.74-1.30(5H, m), 1.42(1H, d), 1.52-1.80(7H, m), 1.98(1H, d), 2.11-2.22(3H, m), 2.43(3H, s), 2.67-2.90(4H, m), 3.07-3.22(2H, m), 3.56(2H, s), 3.73(1H, br), 6.58(4H, s), 7.23-7.46(10H, m), 8.08(1H, d) (Fumarate)
21			Cl ₂ CH ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂		0	170-171 (3/2 フマル酸塩)	0.75-1.42(6H, m), 1.04(3H, t), 1.50-1.82(7H, m), 1.94-2.20(4H, m), 2.68-2.90(4H, m), 2.71(4H, q), 3.07-3.17(2H, m), 3.53(2H, s), 3.72(1H, br), 6.58(3H, s), 7.23-7.35(8H, m), 7.42(2H, d), 8.00(1H, d) (Fumarate)
22					0	162-163 (3/2 フマル酸塩)	0.74-1.28(5H, m), 1.43-1.82(8H, m), 1.94(1H, br), 2.14-2.24(3H, m), 2.37-2.56(6H, m), 2.78-2.87(2H, m), 3.09-3.22(2H, m), 3.52-3.65(4H, m), 3.57(2H, s), 3.73(1H, br), 6.61(3H, s), 7.24-7.39(8H, m), 7.42(2H, d), 7.47(1H, d) (Fumarate)
23			(CH ₂) ₃ Cl ₃		0	97-99	0.82(3H, t), 1.20-2.17(16H, m), 2.75-3.40(7H, m), 3.86(0.8H, br), 4.07(0.2H, br), 4.23(1.6H, d), 4.24(0.4H, d), 7.24-7.61(11H, m), 10.90(0.8H, br), 11.05(0.2H, br)
24			(CH ₂) ₄ Cl ₃		0	101-103	0.78-0.88(9H, m), 1.22-1.26(4H, m), 1.50-1.55(2H, m), 1.75-2.10(4H, m), 2.65-2.70(1H, m), 2.95-3.35(6H, m), 3.88(0.8H, br), 4.10(0.2H, br), 4.23(1.6H, d), 4.34(0.4H, d), 7.24-7.67(11H, m), 10.87(0.8H, br), 11.08(0.2H, br)
25			(CH ₂) ₅ Cl ₃		0	100-102	0.78-0.88(9H, m), 1.18-1.30(6H, m), 1.45-1.57(2H, m), 1.82-2.12(4H, m), 2.60-2.70(1H, m), 2.90-3.30(6H, m), 3.90(0.8H, br), 4.08(0.2H, br), 4.23(1.6H, d), 4.35(0.4H, d), 7.20-7.65(11H, m), 11.01(0.8H, br), 11.15(0.2H, br)

化合物 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	融点 (°C) 塩酸塩	¹ H-NMR (塩酸塩 DMSO-d ₆ δ)
26			CH ₂ Cl(CHCl ₂) ₂		0	95-97	0.69-0.93(2H, m), 1.77-2.10(5H, m), 2.60-2.72(1H, m), 2.85-3.08(4H, m), 3.22-3.40(2H, m), 3.89(0.8H, br), 4.08(0.2H, br), 4.23(1.6H, d), 4.34(0.4H, d), 7.25-7.63(1H, m), 10.89(0.8H, br), 11.08(0.2H, br)
27			CH ₂ Cl ₃		0	油状物 (フリ-体)	0.7-1.10(9H, m), 1.15-3.50(16H, m), 3.92(1H, br), 6.77(1H, d), 7.20-7.60(5H, m) (CDC l ₃) (free)
28			CH ₂ Cl ₃	Me	0	152-155 (フマル酸塩)	0.79-0.90(9H, m), 1.25-1.36(2H, m), 1.45-1.55(2H, m), 1.60-1.80(4H, m), 2.38(3H, s), 2.40-2.52(3H, m), 2.60-2.68(1H, m), 2.93-3.00(2H, m), 3.08-3.20(2H, m), 3.72-3.83(1H, m), 6.56(2H, s), 7.24-7.42(6H, m) (Fumarate)
29			CH ₂ Cl ₃		0	90-93 (フマル酸塩)	0.79-0.90(9H, m), 1.24-1.35(2H, m), 1.45-1.76(6H, m), 2.15-2.22(2H, m), 2.60-2.67(1H, m), 2.75-2.80(2H, m), 3.05-3.20(2H, m), 3.50(2H, s), 3.63-3.80(1H, m), 3.74(3H, s), 6.61(2H, s), 6.86-6.90(2H, m), 7.20-7.40(8H, m) (Fumarate)
30			CH ₂ Cl ₃		0	アモルファス (フマル酸塩)	0.79-0.89(9H, m), 1.25-1.35(2H, m), 1.46-1.79(6H, m), 2.25-2.37(2H, m), 2.61-2.66(1H, m), 2.82-2.90(2H, m), 3.05-3.20(2H, m), 3.50(2H, s), 3.68-3.81(1H, m), 6.52(2H, d), 6.59(2H, s), 6.97(2H, d), 7.25-7.40(6H, m) (Fumarate)
31			CH ₂ Cl ₃		0	134-136 (フマル酸塩)	0.83(3H, t), 1.25-1.35(3H, m), 1.45-1.77(8H, m), 1.98(1H, d), 2.08-2.15(2H, m), 2.42-2.80(5H, m), 2.49(3H, m), 3.24-3.90(4H, m), 3.49(2H, s), 3.70(1H, br), 6.54(4H, s), 7.22-7.38(1H, m) (Fumarate)
32			CH ₂ Cl ₃		0	油状物 (フリ-体)	0.78-1.20(9H, m), 1.20-3.48(15H, m), 3.60(2H, s), 3.88(1H, br), 6.74(1H, d), 7.20-7.60(7H, m), 8.17(2H, d) (CDC l ₃) (free)
33			CH ₂ Cl ₃		0	アモルファス (フマル酸塩)	0.79-0.87(9H, m), 1.24-1.31(2H, m), 1.41-1.59(4H, m), 1.70-1.85(2H, m), 2.18-2.23(2H, m), 2.72-2.77(3H, m), 3.08-3.18(2H, m), 3.53(2H, s), 3.74-3.76(1H, m), 6.61(2H, s), 7.23-7.42(7H, m), 7.78-7.83(1H, m), 8.06-8.08(1H, d), 8.54-8.56(1H, d) (Fumarate)

化合物 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	融点 (°C) 塩酸塩	¹ H-NMR (塩酸塩 DMSO-d ₆ δ)
34			CH ₂ CH ₂ OH		0	180-181 (フマル酸塩)	0.79 (3H, d), 0.94 (3H, d), 1.50-1.60 (2H, m), 1.72-1.82 (2H, m), 2.13-2.21 (2H, m), 2.45-2.53 (1H, m), 2.80-2.85 (2H, m), 3.02-3.09 (2H, m), 3.45-3.59 (2H, m), 3.55 (2H, s), 3.70-3.74 (1H, m), 6.61 (2H, s), 7.24-7.35 (8H, m), 7.48 (2H, d), 8.08 (1H, d) (fumarate)
35			(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂		0	油状物 (フリ-体)	0.70-1.15 (12H, m), 1.25-3.45 (14H, m), 3.50 (2H, s), 3.87 (1H, br), 6.75 (1H, d), 7.20-7.60 (10H, m) (CDC l ₃) (free)
36			(CH ₂) ₃ CH ₃		0	油状物 (フリ-体)	0.75-1.07 (3H, m), 1.10-3.45 (23H, m), 3.48 (2H, s), 3.78 (3H, s), 3.82 (1H, br), 6.70-7.50 (10H, m) (CDC l ₃) (free)
37			(CH ₂) ₂ CH ₃		0	油状物 (フリ-体)	0.90 (3H, t), 0.92 (3H, d), 0.97 (3H, d), 1.45-1.56 (4H, m), 1.81-1.96 (2H, m), 2.11-2.19 (2H, m), 2.62-2.79 (3H, m), 3.01-3.20 (2H, m), 3.49 (2H, s), 3.80-3.87 (4H, m), 6.76 (1H, d), 6.83-6.87 (2H, m), 7.23-7.37 (7H, m) (CDC l ₃) (free)
38			(CH ₂) ₃ CH ₃		0	油状物 (フリ-体)	0.89 (3H, t), 0.94 (3H, d), 1.00 (3H, d), 1.30-1.55 (6H, m), 1.86-1.96 (2H, m), 2.11-2.18 (2H, m), 2.63-2.79 (3H, m), 3.06-3.24 (2H, m), 3.49 (2H, s), 3.79-3.87 (4H, m), 6.75 (1H, d), 6.82-6.86 (2H, m), 7.23-7.36 (7H, m) (CDC l ₃) (free)
39			(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂		0	油状物 (フリ-体)	0.86 (3H, d), 0.87 (3H, d), 0.95 (3H, d), 1.00 (3H, d), 1.37-1.53 (4H, m), 1.62-1.69 (1H, m), 1.87-1.96 (2H, m), 2.13-2.21 (2H, m), 2.64-2.83 (3H, m), 3.08-3.14 (1H, m), 3.20-3.27 (1H, m), 3.49 (2H, s), 3.84-3.86 (4H, m), 6.77 (1H, d), 6.83-6.87 (2H, m), 7.23-7.36 (7H, m) (CDC l ₃) (free)
40			(CH ₂) ₃ -Ph		0	油状物 (フリ-体)	1.39-1.91 (14H, m), 2.14-2.19 (2H, m), 2.61-2.95 (5H, m), 3.13-3.32 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.79-3.85 (4H, m), 6.81-6.86 (3H, m), 7.12-7.35 (12H, m) (CDC l ₃) (free)

[0070]

[表6]

化合物 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	融点 (°C) 塩酸塩	¹ H-NMR (塩酸塩 DMSO-d ₆ δ)
41			CH ₂ Ph		0	油状物 (フリーベース)	1.39-1.58 (6H, m), 1.70-1.79 (2H, m), 1.82-1.94 (4H, m), 2.10-2.18 (2H, m), 2.68-2.70 (2H, m), 2.94-3.02 (1H, m), 3.44 (2H, s), 3.78-3.85 (4H, m), 4.20 (1H, d), 4.35 (1H, d), 6.84-6.89 (3H, m), 7.21-7.45 (12H, m) (CDCl ₃) (free)
42			(CH ₂) ₃ Cl ₃		1	油状物 (フリーベース)	0.78-1.10 (9H, m), 1.15-3.45 (16H, m), 3.80 (1H, br), 4.45 (2H, s), 6.88 (1H, d), 7.20-7.65 (10H, m) (CDCl ₃) (free)
43			(CH ₂) ₃ Cl ₃		0	油状物 (フリーベース)	0.75-1.08 (3H, m), 1.10-3.40 (23H, m), 3.50 (2H, s), 3.82 (1H, br), 6.75 (1H, d), 7.15-7.53 (9H, m) (CDCl ₃) (free)
44			(CH ₂) ₃ Cl ₃		0	油状物 (フリーベース)	0.70-1.12 (9H, m), 1.17-3.38 (15H, m), 2.32 (3H, s), 3.50 (2H, s), 3.85 (1H, br), 6.72 (1H, d), 7.00-7.43 (9H, m) (CDCl ₃) (free)
45			(CH ₂) ₃ Cl=Cl ₂		0	油状物 (フリーベース)	1.30-4.16 (24H, m), 3.50 (2H, s), 3.83 (3H, s), 4.85-5.18 (2H, m), 5.48 6.96 (1H, m), 6.68-7.45 (10H, m) (CDCl ₃) (free)
46			(CH ₂) ₃ Cl ₃		0	油状物 (フリーベース)	0.75-3.40 (24H, m), 3.50 (2H, s), 3.53-4.15 (1H, m), 6.74 (1H, d), 7.18-7.82 (8H, m), 8.42-8.64 (2H, m) (CDCl ₃) (free)
47			CH ₂ CH ₂ N(CH ₂ Cl) ₃ ₂		0	アモルファス (フマル酸塩)	0.79 (3H, d), 0.92 (3H, d), 1.06 (6H, t), 1.52-1.83 (4H, m), 2.12-2.18 (2H, m), 2.45-2.59 (1H, m), 2.70-2.92 (8H, m), 3.12-3.18 (2H, m), 3.55 (2H, s), 3.73 (1H, br), 6.59 (4H, s), 7.23-7.45 (10H, m), 7.97 (1H, d) (Fumarate)

化合物 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	融点 (°C) 塩酸塩	¹ H-NMR (塩酸塩 DMSO-d ₆ δ)
48			(CH ₂) ₃ CH(CH ₃) ₂		0	油状物 (フリー体)	0.85-2.23(2H, m), 2.75-2.83(2H, m), 2.98-3.04(1H, m), 3.11-3.18(1H, m), 3.49(2H, s), 3.78-3.88(4H, m), 6.76(1H, d), 6.81-6.89(2H, m), 7.18-7.35(7H, m) (CDC l ₃) (free)
49			(CH ₂) ₃ -Ph		0	油状物 (フリー体)	1.40-1.88(14H, m), 2.14-2.17(2H, m), 2.62-2.95(5H, m), 3.19-3.25(1H, m), 3.30-3.36(1H, m), 3.48(2H, s), 3.78-3.83(4H, m), 6.79-6.82(2H, m), 6.98-7.02(2H, m), 7.13-7.31(11H, m) (CDC l ₃) (free)
50			(CH ₂) ₃ -Ph		0	油状物 (フリー体)	1.34-1.92(14H, m), 2.11-2.19(2H, m), 2.63-2.88(5H, m), 3.16-3.23(1H, m), 3.29-3.35(1H, m), 3.48(2H, s), 3.77-3.87(1H, m), 6.73(1H, d), 7.13-7.45(14H, m) (CDC l ₃) (free)

【0072】試験例1

アセチルコリン誘発膀胱収縮に対する作用

試験方法

体重230～390gのSD系雄性ラットをウレタン500mg/kg及びα-クロラロース50mg/kg, i. p. 麻酔下、ラットを背位固定した後、腹部正中切開にて膀胱を露出し、生理食塩液を満たしたポリエチレンチューブを膀胱頂部に挿入し、膀胱内圧を測定した。大腿静脈には薬物投与用静脈カニューレを挿入し、これを介してアセチルコリン10μg/kgを投与し、膀胱収縮を惹起し、その後10分間隔でアセチルコリン投与を行った。アセチルコリンによる膀胱収縮が安定した後、被験化合物は、胃部正中切開後に十二指腸内に注射針を用いて投与し、その後120分間膀胱収縮反応に対する作用を観察した。膀胱収縮反応はアセチルコリン投与前後の膀胱内圧の差として測定した。また、被験化合物投与前の膀胱収縮を投与前値とし、それに対する各被験化合物投与後の収縮反応からその50%抑制用量 (ID₅₀) を算出した。結果を表6に示す。

20 【0073】試験例2

カルバコール誘発唾液分泌亢進に対する作用

試験方法

体重100～150gのSD系雄性ラットに被験化合物を経口投与し、その30分後にカルバコールを0.1mg/kg腹腔内投与した。このカルバコール投与直後からラットを無麻酔下、手で固定し、その状態で10分間、綿球で唾液を拭き取った。この唾液の重量を測定し、賦形剤のみの投与群の唾液分泌量を100%として50%の唾液分泌抑制用量 (ID₅₀) を算出した。結果を表6に示す。

30 【0074】

【表8】

< 試験結果 >

化合物番号	膀胱収縮抑制作用 I D ₅₀ (mg/kg)	唾液分泌抑制作用 I D ₅₀ (mg/kg)	唾液分泌抑制作用 膀胱収縮抑制作用	選択性
3	9.4	33.9	3.6	4.0
4	9.8	56.6	5.8	6.2
12	10.0	22.5	2.3	2.4
塩酸オキシブチニン	3.4	3.5	1.0	1.1
塩酸プロピペリン	9.9	9.2	0.9	1.0

【0075】上記結果より、本発明化合物は比較対照薬である塩酸オキシブチニンあるいは塩酸プロピペリンより優れた膀胱選択性を示し、神経性頻尿、神経因性膀胱、夜尿症、不安定膀胱、慢性膀胱炎等の疾患に起因する頻尿あるいは尿失禁等の蓄尿障害の予防、治療剤として有用であることが判明した。

【0076】

【発明の効果】本発明のアリール酢酸アミド誘導体又はその塩は、優れた抗コリン作用及びカルシウム拮抗作用を有し、しかも膀胱選択性が高いため、種々の蓄尿障害の予防・治療剤として有用である。

フロントページの続き

- (72)発明者 本田 晴義
千葉県印旛郡富里町根木名1049-8
(72)発明者 佐藤 進
千葉県成田市玉造6丁目15-5

